

ABSTRACT

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicine capable of treating many diseases, e.g. atherosclerosis, myocardial infarction, unstable angina and thrombosis by specifically inhibiting PAR (protease-activated receptor)-inductive cell activities because the cell-activating phenomena induced by the PAR cause these many diseases.

SOLUTION: This medicine for inhibiting the PAR-inductive cell activities is a compound represented by general formula (I) [wherein, Ar1 to Ar3 are each independently a phenyl group, a thienyl group, a furyl group or a pyrrolyl group; R1 to R6 are each independently hydrogen, a halogen, -R, -C(=O)OH, -C(=O)OR, -C(=O)SH, -C(=O)SR, -C(=O)NRR', -C(=O)NHR', -C(=O)NH2, -ROH, -ROR', -NRR', -NHR, -NH2, -RNR'R'', -RNHR', -RNH2, -RSR', -RSH, -OR, -OH, -SR or -SH; pairs of R1 and R2, R3 and R4, and R5 and R6 may form each independently -ORO-; R, R' and R'' are each an alkyl group; and (n) is 1-3].

CLAIMS

No Claims were found.

DESCRIPTION

Text Not Available.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-80367

(P2002-80367A)

(43) 公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード* (参考)
A 6 1 K	31/416	A 6 1 K 31/416	4 C 0 5 0
	31/4162	31/4162	4 C 0 6 3
A 6 1 P	7/02	A 6 1 P 7/02	4 C 0 7 1
	9/00	9/00	4 C 0 8 6
	9/10	9/10	

審査請求 未請求 請求項の数30 OL (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-191210 (P2001-191210)

(22) 出願日 平成13年6月25日 (2001.6.25)

(31) 優先権主張番号 特願2000-190242 (P2000-190242)

(32) 優先日 平成12年6月23日 (2000.6.23)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 500297638

ユン シン ファーマシューティカル イン
ダストリー カンパニー リミテッド
YUNG SHIN PHARMACEU
TICAL IND. CO., LT
D.

台湾, 105 タイペイ, ミンチュアン
イー. ロード, セクション3, 181, 12エ
フ

(74) 代理人 100072349

弁理士 八田 幹雄 (外4名)

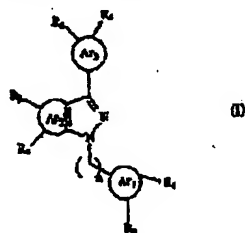
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテアーゼ活性化受容体誘導性の細胞活性を阻害する薬剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】プロテアーゼ活性化受容体誘導性の細胞活性を
阻害する薬剤の提供。

【解決手段】一般式 (I) で表される化合物。



〔式中、 $Ar_1 \sim Ar_3$ は各々独立にフェニル基、チエニル基、フリル基及びピロリル基であり、 $R_1 \sim R_6$ は、各々独立に水素、ハロゲン、 $-R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)SH$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-C(=O)NHR'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-NR$ 、 $-NR'$ 、 $-NHR$ 、 $-NH_2$ 、 $-RNR'R''$ 、 $-RNH$ 、 $-RNH_2$ 、 $-RSR'$ 、 $-RSH$ 、 $-OR$ 、 $-OH$ 、 $-SR$ 及び $-SH$ であり、 R_1 及び R_2 、 R_3 及び

R_4 並びに R_5 及び R_6 の組は、各々独立に $-ORO-$ を構成してもよく、 R 、 R' 、 R'' はアルキル基であり、 n は1~3である〕。

【特許請求の範囲】

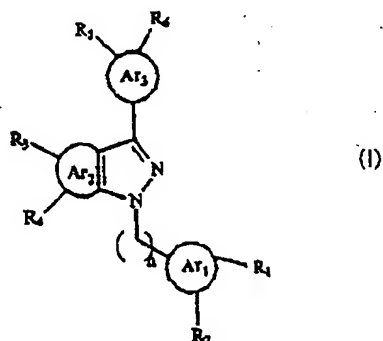
【請求項1】 ピラゾールの中心核、アルキレン結合を介して前記ピラゾール中心核のN(1)位と結合する第1のアリール基、前記ピラゾール中心核のC(4)位およびC(5)位で縮合環を形成する第2のアリール基、および、前記ピラゾール中心核とC(3)位で直接結合する第3のアリール基からなり、

ここで、前記アリール基は、フェニル基、チエニル基、フリル基およびピロリル基からなる群よりそれぞれ独立して選択され、

前記アリール基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルチオアルキル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、チオアルキルカルボニル基、アルキルチオカルボニル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、チオアルキル基およびアルキレンジオキソ基からなる群より選択される基で置換されていてもよい化合物を含む、プロテアーゼ活性化受容体誘導性の細胞活性に関する異常を治療する薬剤。

【請求項2】 前記化合物は下記化学式(I)：

【化1】



(式中、Ar₁、Ar₂、Ar₃は、フェニル基、チエニル基、フリル基およびピロリル基からなる群よりそれぞれ独立して選択されるアリール基であり、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は、水素原子、ハロゲン原子、-OR、-OH、-SR、-SH、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROOR'、-RSR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、および-RSR' からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、R₁およびR₂、R₃およびR₄並びにR₅およびR₆の組は、それぞれ独立して-ORO-を構成し、R、R' およびR'' は、同一または異なって、炭素原子数1~4個のアルキル基であり、nは1、2または3である。)の構造であることを特徴とする請求項1記載の薬剤。

【請求項3】 前記Ar₁はフェニル基であり、前記Ar₂は6位が置換されたフェニル基であり、前記Ar₃は

5'位が置換されたフリル基または3'位が置換されたフェニル基であることを特徴とする請求項2記載の薬剤。

【請求項4】 前記nは1であることを特徴とする請求項2記載の薬剤。

【請求項5】 前記Ar₃はフリル基であり、前記R₅およびR₆は、水素原子、ハロゲン原子、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROOR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、および-RSR' からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、R₅およびR₆の組が-ORO-を構成することを特徴とする請求項4記載の薬剤。

【請求項6】 前記Ar₃はフェニル基であり、前記R₅およびR₆は、水素原子、ハロゲン原子、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、および-RSR' からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、R₅およびR₆の組が-ORO-を構成することを特徴とする請求項4記載の薬剤。

【請求項7】 前記Ar₃はフェニル基であり、前記R₅は水素原子であり、前記R₆はC(4')位に位置してなることを特徴とする請求項6記載の薬剤。

【請求項8】 前記Ar₃はフェニル基であり、前記R₅はC(3')位に位置してなり、前記R₆はC(5')位に位置してなることを特徴とする請求項6記載の薬剤。

【請求項9】 前記R₅は水素原子、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SRおよび-C(=O)NRR' からなる群より選択され、前記R₆は水素原子であることを特徴とする請求項8記載の薬剤。

【請求項10】 前記R₅は-C(=O)ORであることを特徴とする請求項9記載の薬剤。

【請求項11】 前記R₅は-C(=O)OC₂H₅であることを特徴とする請求項10記載の薬剤。

【請求項12】 前記Ar₂はフェニル基であり、前記R₃およびR₄は、水素原子、ハロゲン原子、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、および-RSR' からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、R₃およびR₄の組が-ORO-を構成することを特徴とする請求項11記載の薬剤。

【請求項13】 前記Ar₁はフェニル基であり、前記R₁およびR₂は、水素原子、ハロゲン原子、-R、-C

(=O)OH、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)SH$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-RSH$ 、 $-NRR'$ 、 $-NHR$ 、 $-RNR'R''$ 、 $-RNHR'$ および $-RSR'$ からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、 R_1 および R_2 の組が $-ORO-$ を構成することを特徴とする請求項12記載の薬剤。

【請求項14】 前記 R_1 および R_2 は水素原子であることを特徴とする請求項13記載の薬剤。

【請求項15】 前記 R_3 はC(5)位に位置してなり、前記 R_4 はC(6)位に位置してなることを特徴とする請求項14記載の薬剤。

【請求項16】 前記 R_3 および R_4 は水素原子であることを特徴とする請求項15記載の薬剤。

【請求項17】 前記 R_5 は水素原子であり、前記 R_6 はC(5')位に位置してなることを特徴とする請求項5記載の薬剤。

【請求項18】 前記 R_6 は $-R$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-RSH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NRR'$ 、 $-NHR$ 、 $-RNR'R''$ 、 $-RNHR'$ 、 $-RNH_2$ および $-RSR'$ からなる群より選択されることを特徴とする請求項17記載の薬剤。

【請求項19】 前記 Ar_1 はフェニル基であり、前記 R_1 および R_2 は水素原子、ハロゲン原子、 $-R$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NRR'$ 、 $-RSR'$ 、 $-OR$ 、 $-OH$ 、 $-SR$ および $-SH$ からなる群よりそれぞれ独立して選択されることを特徴とする請求項18記載の薬剤。

【請求項20】 前記 Ar_2 はフェニル基であり、前記 R_3 はC(5)位に位置してなり、前記 R_4 はC(6)位に位置してなることを特徴とする請求項18記載の薬剤。

【請求項21】 前記 Ar_1 はフェニル基であり、前記 R_1 および R_2 は水素原子、ハロゲン原子、 $-R$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NRR'$ 、 $-RSR'$ 、 $-OR$ 、 $-OH$ 、 $-SR$ および $-SH$ からなる群よりそれぞれ独立して選択されることを特徴とする請求項20記載の薬剤。

【請求項22】 前記 R_1 および R_2 は水素原子であることを特徴とする請求項21記載の薬剤。

【請求項23】 前記 R_6 は $-CH_2OH$ であることを特徴とする請求項22記載の薬剤。

【請求項24】 前記 R_3 は水素原子であることを特徴とする請求項23記載の薬剤。

【請求項25】 前記 R_4 は $-CH_3$ であることを特徴とする請求項24記載の薬剤。

【請求項26】 前記 R_4 は $-OCH_3$ であることを特徴とする請求項24記載の薬剤。

【請求項27】 前記 R_6 は $-CH_2OCH_3$ であることを特徴とする請求項22記載の薬剤。

【請求項28】 前記 R_3 および R_4 は水素原子であることを特徴とする請求項27記載の薬剤。

【請求項29】 前記 R_6 は $-CH_2N(C_2H_5)_2$ であることを特徴とする請求項22記載の薬剤。

【請求項30】 前記 R_3 および R_4 は水素原子であることを特徴とする請求項29記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、プロテアーゼ活性化受容体誘導性の細胞活性に関する異常を治療する薬剤、特に血小板凝集に関する異常または疾病を治療する薬剤に関する。より詳しくは1つのアリール基と縮合環を形成し、2つのアリール基と結合したピラゾール化合物を含む薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】プロテアーゼ活性化受容体 (protease-activated receptor; 以下、PARとする) は、血小板凝集および血管平滑筋細胞増殖のような細胞活性を誘導する。PARの活性化は、例えばトロンビンなどの凝集因子がGタンパク質結合型のPARに結合することによってなされ、それにより上記細胞活性が起こる。例えば、Coughlin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96: 11023-11027を参照。

【0003】このようにしてPARにより誘発された細胞活性現象は、多くの病気、例えばアテローム性動脈硬化、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓症等の病因となることがわかっている。従って、PAR誘導性の細胞活性を特異的に阻害してこれらの病気を治療し得る薬剤が所望されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記事項に鑑み、PAR誘導性の細胞活性を阻害する薬剤を提供することを目的とする。

【0005】

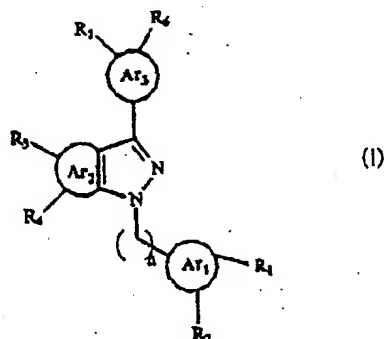
【課題を解決するための手段】前記目的は本発明により解決することができる。即ち本発明は、ピラゾールの中心核、アルキレン結合を介して前記ピラゾール中心核のN(1)位と結合する第1のアリール基、前記ピラゾール中心核のC(4)位およびC(5)位で縮合環を形成する第2のアリール基、および、前記ピラゾール中心核とC(3)位で直接結合する第3のアリール基からなり、ここで、前記アリール基は、フェニル基、チエニル基、フリル基およびピロリル基からなる群よりそれぞれ独立して選択され、前記アリール基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルチオアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、チオアルキルカルボニル基、アルキルチオカルボニル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、チオアルキル基およ

びアルキレンジオキソ基からなる群より選択される基で置換されていてもよい化合物を含む、PAR誘導性の細胞活性に関する異常を治療する薬剤である。

【0006】さらに本発明は、前記化合物は下記化学式(1)：

【0007】

【化2】



【0008】(式中、Ar₁、Ar₂、Ar₃は、フェニル基、チエニル基、フリル基およびピロリル基からなる群よりそれぞれ独立して選択されるアリール基であり、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は、水素原子、ハロゲン原子、-OR、-OH、-SR、-SH、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、-RNR' および-RSR' からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、R₁およびR₂、R₃およびR₄並びにR₅およびR₆の組は、それぞれ独立して-ORO-を構成し、R、R' およびR'' は、同一または異なって、炭素原子数1~4個のアルキル基であり、nは1、2または3である。)の構造であることを特徴とする前記薬剤である。

【0009】さらに本発明は、前記Ar₁はフェニル基であり、前記Ar₂は6位が置換されたフェニル基であり、前記Ar₃は5' 位が置換されたフリル基または3' 位が置換されたフェニル基であることを特徴とする前記薬剤である。

【0010】さらに本発明は、前記nは1であることを特徴とする前記薬剤である。

【0011】さらに本発明は、前記Ar₃はフリル基であり、前記R₅およびR₆は、水素原子、ハロゲン原子、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、および-RSR' からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、R₅およびR₆の組が-ORO-を構成することを特徴とする前記薬剤である。

【0012】さらに本発明は、前記Ar₃はフェニル基

であり、前記R₅およびR₆は、水素原子、ハロゲン原子、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、および-RSR' からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、R₅およびR₆の組が-ORO-を構成することを特徴とする前記薬剤である。

【0013】さらに本発明は、前記Ar₃はフェニル基であり、前記R₅は水素原子であり、前記R₆はC(4') 位に位置してなることを特徴とする前記薬剤である。

【0014】さらに本発明は、前記Ar₃はフェニル基であり、前記R₅はC(3') 位に位置してなり、前記R₆はC(5') 位に位置してなることを特徴とする前記薬剤である。

【0015】さらに本発明は、前記R₅は水素原子、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SRおよび-C(=O)NRR' からなる群より選択され、前記R₆は水素原子であることを特徴とする前記薬剤である。

【0016】さらに本発明は、前記R₅は-C(=O)ORであることを特徴とする前記薬剤である。

【0017】さらに本発明は、前記R₅は-C(=O)OC₂H₅であることを特徴とする前記薬剤である。

【0018】さらに本発明は、前記Ar₂はフェニル基であり、前記R₃およびR₄は、水素原子、ハロゲン原子、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、および-RSR' からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、R₃およびR₄の組が-ORO-を構成することを特徴とする前記薬剤である。

【0019】さらに本発明は、前記Ar₁はフェニル基であり、前記R₁およびR₂は、水素原子、ハロゲン原子、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、および-RSR' からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または、R₁およびR₂の組が-ORO-を構成することを特徴とする前記薬剤である。

【0020】さらに本発明は、前記R₁およびR₂は水素原子であることを特徴とする前記薬剤である。

【0021】さらに本発明は、前記R₃はC(5) 位に位置してなり、前記R₄はC(6) 位に位置してなることを特徴とする前記薬剤である。

【0022】さらに本発明は、前記R₃およびR₄は水素原子であることを特徴とする前記薬剤である。

【0023】さらに本発明は、前記 R_5 は水素原子であり、前記 R_6 はC(5')位に位置してなることを特徴とする前記薬剤である。

【0024】さらに本発明は、前記 R_6 は $-R$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-RSH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NRR'$ 、 $-NHR$ 、 $-RNR'R''$ 、 $-RNHR'$ 、 $-RNH_2$ および $-RSR'$ からなる群より選択されることを特徴とする前記薬剤である。

【0025】さらに本発明は、前記 Ar_1 はフェニル基であり、前記 R_1 および R_2 は水素原子、ハロゲン原子、 $-R$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NRR'$ 、 $-RSR'$ 、 $-OR$ 、 $-OH$ 、 $-SR$ および $-SH$ からなる群よりそれぞれ独立して選択されることを特徴とする前記薬剤である。

【0026】さらに本発明は、前記 Ar_2 はフェニル基であり、前記 R_3 はC(5)位に位置してなり、前記 R_4 はC(6)位に位置してなることを特徴とする前記薬剤である。

【0027】さらに本発明は、前記 Ar_1 はフェニル基であり、前記 R_1 および R_2 は水素原子、ハロゲン原子、 $-R$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NRR'$ 、 $-RSR'$ 、 $-OR$ 、 $-OH$ 、 $-SR$ および $-SH$ からなる群よりそれぞれ独立して選択されることを特徴とする前記薬剤である。

【0028】さらに本発明は、前記 R_1 および R_2 は水素原子であることを特徴とする前記薬剤である。

【0029】さらに本発明は、前記 R_6 は $-CH_2OH$ であることを特徴とする前記薬剤である。

【0030】さらに本発明は、前記 R_3 は水素原子であることを特徴とする前記薬剤である。

【0031】さらに本発明は、前記 R_4 は $-CH_3$ であることを特徴とする前記薬剤である。

【0032】さらに本発明は、前記 R_4 は $-OCH_3$ であることを特徴とする前記薬剤である。

【0033】さらに本発明は、前記 R_6 は $-CH_2OCH_3$ であることを特徴とする前記薬剤である。

【0034】さらに本発明は、前記 R_3 および R_4 は水素原子であることを特徴とする前記薬剤である。

【0035】さらに本発明は、前記 R_6 は $-CH_2N(C_2H_5)_2$ であることを特徴とする前記薬剤である。

【0036】さらに本発明は、前記 R_3 および R_4 は水素原子であることを特徴とする前記薬剤である。

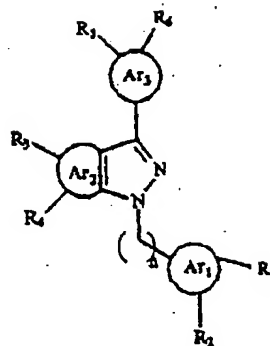
【0037】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

【0038】本発明の薬剤は、以下の化学式(I)：

【0039】

【化3】



(I)

【0040】により表される化合物を含む。式中に示すように、前記化学式(I)は、ピラゾールの中心核および3つのアリール基(Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3)を含む。第1のアリール基(Ar_1)は、アルキレン結合を介してピラゾール中心核のN(1)位と結合する。第2のアリール基(Ar_2)は、ピラゾール中心核のC(4)位およびC(5)位で縮合環を形成する。第3のアリール基(Ar_3)はピラゾール中心核とC(3)位で直接結合する。これら3つのアリール基は、フェニル基、チエニル基、フリル基およびピロリル基からなる群よりそれぞれ独立して選択することができる。

【0041】また R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、 $-R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)SH$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-RSH$ 、 $-OR$ 、 $-OH$ 、 $-SR$ 、 $-SH$ 、 $-NRR'$ 、 $-NHR$ 、 $-RNR'R''$ 、 $-RNHR'$ 、 $-RSR'$ 、 $-C(=O)NHR'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、および $-RNH_2$ からなる群よりそれぞれ独立して選択され、または R_1 および R_2 、 R_3 および R_4 並びに R_5 および R_6 の組は、それぞれ独立して $-ORO-$ を構成する。 R 、 R' および R'' は1~4個の炭素からなるアルキル基からそれぞれ独立して選択され、 n は1または2または3である。

【0042】化学式(I)の部分集合例としては、 n が1で、 Ar_3 がフェニル基で、 R_5 および R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、 $-R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)SH$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-C(=O)NHR'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-NRR'$ 、 $-NHR$ 、 $-NH_2$ 、 $-RNR'R''$ 、 $-RNHR'$ 、 $-RNH_2$ 、 $-RSR'$ 、 $-RSH$ 、 $-OR$ 、 $-OH$ 、 $-SR$ および $-SH$ からなる群よりそれぞれ独立して選択される、または R_5 および R_6 で $-ORO-$ を構成する例が挙げられる。

【0043】化学式(I)の他の部分集合例としては、 n が1で、 Ar_3 がフリル基で、 R_5 および R_6 は、水素原子、ハロゲン原子、 $-R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)SH$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-C(=O)NHR'$ 、 $-C$

(=O)NH₂、-ROH、-ROR'、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂、-RSR'、-RSH、-OR、-OH、-SRおよび-SHからなる群よりそれぞれ独立して選択される、または、R₅およびR₆で-ORO-を構成する例が挙げられる。

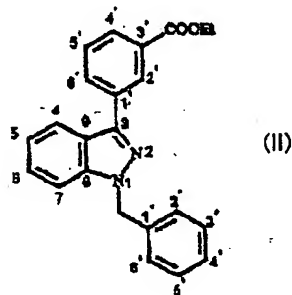
【0044】以下の説明において、フリルとの記載は、特別の記載がない限り2-フリルを指すものとするが、本発明は2-フリルに限定されるものではなく、3-フリルも本発明の範囲である。

【0045】化学式(I)の具体例としては、1-ベンジル-3-(3'-エトキシカルボニル)フェニル-インダゾール、1-ベンジル-3-(3'-ヒドロキシメチル)フェニル-インダゾール、1-ベンジル-3-(5'-ジエチルアミノメチル)フリル-インダゾール、1-ベンジル-3-(5'-メトキシメチル)フリル-インダゾール、1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル)フリル-6-メチル-インダゾール、1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル)フリル-インダゾール、1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル)フリル-6-フルオロ-インダゾール、1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル)フリル-6-メトキシ-インダゾール、1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル)フリル-5, 6-メチレンジオキシ-インダゾールが挙げられる。

【0046】1-ベンジル-3-(3'-エトキシカルボニル)フェニル-インダゾールの構造および番号は下記化学式(II)：

【0047】

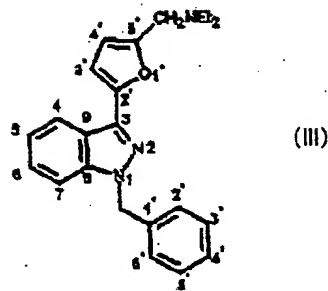
【化4】



【0048】であり、1-ベンジル-3-(5'-ジエチルアミノメチル)フリル-インダゾールの構造および番号は下記化学式(III)：

【0049】

【化5】



【0050】である。

【0051】アリール基と縮合環を形成した前述のピラゾール化合物は、適応可能であれば薬学的に容認されるそれぞれの塩またはプロドラッグをも含む。そのような塩は、本発明のピラゾール化合物中の陽性の電荷を帯びた置換基（例えばアミノ）と、陰性の電荷を帯びたカウンターイオンとの間で生成する。適当な塩としては、塩素化物、臭素化物、ヨウ素化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩が挙げられるがこれらに限定されるものではない。同様に、本発明のピラゾール化合物中の陰性の電荷を帯びた置換基（例えば、カルボキシレート）も陽性の電荷を帯びたイオンと塩を生成しうる。このようなイオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アンモニウムイオン（例えば、テトラメチルアンモニウムイオン）が挙げられる。本発明を実施する際に使用される塩の例としては、1-ベンジル-3-(5'-アミノメチル)フリル-インダゾールの塩酸塩、1-ベンジル-3-(3'-カルボキシル)フェニル-インダゾールのナトリウム塩、等が挙げられる。次に、プロドラッグの例としては、本発明のピラゾール化合物のエステルまたは他の医薬的に許容できる誘導体が挙げられる。これらを投与することにより本発明のピラゾール化合物を効果的に供給することができる。

【0052】アテローム性動脈硬化、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓症等の、PAR誘導性の異常または疾病を治療するため本発明に係る薬剤を投与する際には、本発明である縮合環を形成したピラゾール化合物は薬剤成分中に配合される。前記ピラゾール化合物またはその塩を有効量含有する混合物および前記疾病の治療に用いられる薬剤として許容できる担体の使用は本発明に含まれるものである。担体の例としては、コロイド状の二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸塩、D&C Yellow #10（主として2-(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキシー-1H-インデン-2-yl)-6-キノリンスルホン酸および2-(2, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキシー-1H-インデン-2-yl)-8-キノリンスルホン酸の混合物からなる不活性薬剤成分）が挙げられる。また、前記疾病の治療に用いられる医薬品を製造する際に前記化合物を使用することも本発明の範囲である。

【0053】また、本発明の薬剤は、PAR誘導性の細胞活性を特異的に阻害するものである。凝集因子、例えばトロンビンのPAR活性化を抑制することにより、PAR関与の血小板凝集を特異的に抑制することができる。この場合、PARに関与しない他の細胞活性による凝集には全く又はほとんど影響を及ぼさない。

【0054】続いて本発明の薬剤の合成方法を以下に説明する。

【0055】まず、アリールカルボニルクロライドと他のアリール化合物とのカップリングによりアリールアリールケトンを生成させる。前記アリール化合物は1または2以上置換されていてもよい。該アリールアリールケトンのアリールアルキルヒドラジンと反応させ、3つのアリール基を含むヒドラゾンを生成させる。アリールアルキルヒドラジンのアリール基も1または2以上置換されていてもよい。該ヒドラゾンは縮合環を形成し、ピラゾール化合物へと変換される。該ピラゾール化合物中、第1のアリール基は、アルキレン結合を介してピラゾール中心核のN(1)位と結合する。第2のアリール基は、ピラゾール中心核のC(4)位およびC(5)位で縮合環を形成する。第3のアリール基はピラゾール中心核とC(3)位で直接結合する。また、アリール基の置換基を変更することにより縮合環を形成したピラゾール化合物の誘導体を得ることができる。

【0056】以下に、1-ベンジル-3-フリル-インダゾール化合物、1-ベンジル-3-フェニル-インダゾール化合物およびチエニルピラゾール化合物を例にして、縮合環を形成したピラゾール化合物の3タイプの合成方法を詳細に説明する。

【0057】図1に(1)～(5)で表した5つの1-ベンジル-3-フリル-インダゾール化合物の合成方法を示す。なお、これらは全て本発明の薬剤である。

【0058】メチル-2-フロン酸(methyl-2-furoate)と塩化ベンゾイルとのカップリングにより調製された5'-メトキシカルボニル-2-フリルフェニルケトンとベンジルヒドラジンを反応させ、E型およびZ型異性体の混合物の状態ベンジルヒドラゾンを生成させる。この同位体混合物を室温にて CH_2Cl_2 中、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ と $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ の混合物と反応させることにより、アゾ中間体を経て化合物(1)が生成する。化合物(1)中のメトキシカルボニル基を NaOH を用いて加水分解することにより化合物(2)を得ることができる。また、化合物(1)のメトキシカルボニル基を THF 中の $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ でヒドロキシメチル基に還元することにより化合物(3)を得ることができる。化合物(3)は BCl_3 、続いてジエチルアミンで処理することによりN、N-ジエチルアミノメチル誘導体である化合物(4)を得ることができる。また、化合物(3)を BCl_3 、続いてメタノールで処理することによりメトキシメチル誘導体である化合物(5)が得

られる。図には示さなかったが、前記アリール基が1または2以上置換されたメチル-2-フロン酸、塩化ベンゾイル、ベンジルヒドラゾンをを用いることで化合物(1)～(5)の誘導体を得ることができる。

【0059】1-ベンジル-3-フェニル-インダゾール化合物は、5'-メトキシカルボニル-2-フリルフェニルケトンの代わりにベンゾフェノンを用いる以外は、図1に示したものと同様の反応手順により調製できる。この場合も、ベンゾフェノンを1または2以上置換することにより誘導体を得ることができる。初期段階で、ベンゾフェノンを CrO_3 で酸化し、ベンゾイル安息香酸を生成させる。次にベンゾイル安息香酸をエタノールで処理し、エチルベンゾイルベンゾエートを生成させ、エチルベンゾイルベンゾエートを1-ベンジル-3-フェニル-インダゾール化合物に変換させる。1-ベンジル-3-フェニル-インダゾール化合物のアリール基の置換基をさらに変更できるときは、置換基の変更により誘導体を得ることができる。

【0060】チエノピラゾール(thienopyrazole)成分を含む、縮合環を形成したピラゾール化合物も、5'-メトキシカルボニル-2-フリルフェニルケトンの代わりに2-チエニルアリールケトンを用いる以外は、図1に示した合成方法に従って調製できる。また、チエニルピラゾール化合物の1または2以上の置換基を変更することにより、他のチエノピラゾール誘導体を得ることができる。

【0061】本発明の薬剤がPAR誘導性の細胞活性に関する異常や疾病を治療するため患者に投与される際には、縮合環を形成したピラゾール化合物またはその塩の有効量が、薬剤として許容できる担体に配合され、薬剤成分を形成した状態で投与される。「有効量」とは、治療される患者の治療効果を考慮した上で必要とされる化合物の量である。人間と動物の投与量(身体表面積(m^2)あたりの量(mg))の相互関係は、Freireich et al., Cancer Chemother. Rep., 1966, 50219に記載されている。身体表面積は患者の身長および体重より概算される(Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N. Y., 1970, 537参照)。また、当業者に認知されるように、有効量は投与経路、添加物使用量および他の抗血小板凝集物質の使用を含む他の治療処置との共用の可能性により変化する量である。

【0062】薬剤成分は非経口経路を通じて投与してもよい。例えば、局所、皮下、腹膜内、筋肉内、静脈内に投与することができる。非経口投与形態の例としては、等張性食塩水、5%グルコースまたは他のよく知られた薬剤として許容できる担体に活物質を含んだ形態が挙げられる。サイクロデキストリン等の可溶化剤や、当業者に知られた他の可溶化剤を薬剤成分に含むことも可能で

ある。

【0063】本発明の薬剤を使用する際には、公知の技術を利用した投与方法（経口、粘膜、経皮等）に適合した形態で使用される。例えば、薬剤成分はカプセル、ゲル密封、錠剤で経口投与する形態に配合される。カプセルは、ゼラチンやセルロース誘導体等の薬剤として許容できる公知物質から形成できる。錠剤は活物質、固形担体、潤滑剤の混合物を圧縮する慣用手順に適合するように配合される。固形担体の例としては、デンプンおよびベントナイトを含むものが挙げられる。また、化合物は、例えば結合剤としてラクトースおよびマンニトール、慣用の充填剤、並びに錠剤化薬剤を含む硬殻タブレットやカプセルの形態で投与される。

【0064】縮合環を形成したピラゾール化合物のPAR誘導性の細胞活性阻害能力を予備評価するために、適当な *in vitro* 阻害分析を行うことができる。例えば、タイロド溶液に懸濁させた血小板を調製し、評価する化合物を保温する。血小板凝集を開始させるためトロンビンが加えられ、光透過凝集測定器で比濁法により凝集が測定される。*in vivo* のスクリーニングは公知の先行技術手順を用いて実施することができる。

【0065】当業者であれば、上述した詳細な説明から本発明を最大限利用することは容易であり、列挙された刊行物は全て参照として用いるものである。以下に本発明の化合物の合成例および薬理試験を記載するが、これらは単なる例示であり、本発明の範囲はこれらに限られるものではない。

【0066】

【実施例】＜合成例1：1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)インダゾールの合成＞

(a) 5-メトキシカルボニル-2-フリルフェニルケトンの合成
無水塩化第二鉄 (0.42 g, 2.6 mmol) および塩化ベンゾイル (29.6 g, 0.21 mol) を CCl_4 (40 ml) に溶解し、10分にわたりメチル-2-フロン酸 (25.2 g, 0.20 mmol) を滴下して加えた。その反応混合物を次に還流下で36時間加熱し、冷却後に水 (120 ml) を加えた。その混合物を1時間攪拌し、二層に分離するまで静置した後、水層および沈殿をクロロホルムで抽出した。そのクロロホルム抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾過した溶媒を減圧下で除去し、残留物をイソプロパノールで再結晶化し、28.4 gの5-メトキシカルボニル-2-フリルフェニルケトンを収率65.0%で得た。

【0067】5-メトキシカルボニル-2-フリルフェニルケトンの同定データは以下の通り。

mp: 70~73°C

MS (%), m/z: 230 (M^+)

IR (KBr) ν_{max} : 1720, 1650 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 3.86 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 7.26~7.32 (2H, m, H-3', 5'), 7.40~7.65 (3H, m, H-3, 4, 4'), 8.05~8.10 (2H, m, H-2', 6')

(b) 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)インダゾールの合成

5-メトキシカルボニル-2-フリルフェニルケトン (5.5 g, 0.024 mol) をメタノール (60 ml) 中に溶解し、ベンジルヒドラジン (9 g, 0.07 mol) および酢酸 (0.5 ml) を加え、還流下で反応が完了するまで加熱した。冷却後、溶媒を揮発させた。その残留物をクロロホルムで抽出し、希塩酸溶液、続いて水で洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾過した溶媒を除去し、5-メトキシカルボニルフリルフェニルケトンベンジルヒドラゾンを得た。

【0068】次に該ヒドラゾンを溶解させた CH_2Cl_2 (100 ml) 溶液を、 CH_2Cl_2 (400 ml) 中の $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (28.2 g, 0.06 mol) 溶液に滴下して加えた。添加後、その混合物を $30 \pm 2^\circ\text{C}$ で30分反応させ、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (47%の BF_3 を含む, 122 ml) を加えた。その混合物を還流下で30分加熱し、次に氷水 (1000 ml) 中に注ぎ入れ、反応を終わらせた。その有機層を分離し、まず水で、続いて10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次に水洗して中和した。それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し油状の未精製生成物を得た。次にエタノールをその未精製生成物に加え、その混合物を一晩凍結させ沈殿させた。その固形沈殿物を回収しエタノールで再結晶化させ、3.7 gの1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)インダゾールを収率47.0%で得た。

【0069】1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)インダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 117~118°C

MS (%), m/z: 332 (M^+)

IR (KBr) ν_{max} : 1720 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s, CH_3), 5.66 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 7.02 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$, H-3'), 7.20~7.40 (9H, m, H-5, 6, 7, 4', phenyl), 8.26 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$, H-4')

＜合成例2：1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾールの合成＞4'-フルオロフェニル5-メトキシカルボニル

-2-フリルケトン (5.96g, 0.024mol) を合成例1(a)において調製し、これを開始物質として使用し、合成例1(b)で記載された製造方法に従って4.1gの1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾールを収率48.8%で得た。

【0070】1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 108~109°C

MS(%), m/z: 350 (M⁺)

IR (KBr) V_{\max} : 1710 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) d: 3.87 (3H, s, -CH₃), 5.73 (2H, s, =NCH₂-), 7.18~7.37 (7H, m, H-5, 3', phenyl), 7.45 (1H, d, J=3.5Hz, H-4), 7.77 (1H, dd, J=10.0, 1.5Hz, C7-H), 8.17 (1H, dd, J=8.0, 6.3Hz, C4-H)

<合成例3: 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-メチルインダゾールの合成> 5-メトキシカルボニル-2-フリル4'-メチルフェニルケトン (5.85g, 0.024mol) を同様に調製し、これを開始物質として使用し、3.7gの1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-メチルインダゾールを収率45.1%で得た。

【0071】1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-メチルインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 102~104°C

MS(%), m/z: 346 (M⁺)

IR (KBr) V_{\max} : 1720 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆) d: 2.46 (3H, s, -CH₃), 3.87 (3H, s, -OCH₂-), 5.71 (2H, s, =NCH₂-), 7.14~7.36 (7H, m, H-5, 3', phenyl), 7.45 (1H, d, J=3.4Hz, H-4), 7.59 (1H, s, H-7), 8.10 (1H, d, J=8.0Hz, H-4)

<合成例4: 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾールの合成> 5-メトキシカルボニル-2-フリル4'-メトキシフェニルケトン (6.24g, 0.024mol) を同様に調製し、これを開始物質として使用し、4.4gの1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾールを収率50.2%で得た。

【0072】1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾールの

同定データは以下の通り。

mp: 108~109°C

MS(%), m/z: 362 (M⁺)

IR (KBr) V_{\max} : 1710 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) d: 3.85 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -COOCH₃-), 5.71 (2H, s, =NCH₂-), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz, H-5), 7.16 (1H, d, J=3.5Hz, H-3'), 7.24~7.36 (6H, m, H-7, phenyl), 7.40 (1H, d, J=3.5Hz, H-4), 7.98 (1H, d, J=8.5Hz, H-4)

<合成例5: 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾールの合成> 5-メトキシカルボニル-2-フリル4'-メチレンジオキシフェニルケトン (6.6g, 0.024mol) を同様に調製し、これを開始物質として使用し、5.7gの1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾールを収率63.8%で得た。

【0073】1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 190~192°C

MS(%), m/z: 376 (M⁺)

IR (KBr) V_{\max} : 1724 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) d: 3.93 (3H, s, -OCH₃), 5.51 (2H, s, =NCH₂-), 5.98 (2H, s, -OCH₂O-), 6.62 (1H, s, H-7), 6.91 (1H, d, J=3.8Hz, H-3'), 7.18~7.32 (6H, m, H-4', phenyl), 7.52 (1H, s, H-4)

<合成例6: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)インダゾールの合成> 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)インダゾール (100mg, 0.32mmol) を、メタノール (8ml) と水酸化ナトリウム溶液 (水3ml中に75mgを溶解) との混合液中に溶解し、還流下で加熱した。冷却後、減圧下で溶媒を除去した。その残留物を水 (1.5ml) 中に溶解し、その水溶液を希塩酸溶液で酸性化して結晶を得た。その結晶を回収し、次にアセトンによって再結晶化し、73mgの1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)インダゾールを収率71.7%で得た。

【0074】1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)インダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 202~203°C

MS (%), m/z: 318 (M⁺)

IR (KBr) V_{max} : 3450 cm⁻¹ (-OH), 1700 cm⁻¹ (C=O). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 5.76 (2H, s, =NCH₂-), 7.20 (1H, d, J=3.5 Hz, H-3'), 7.26~7.35 (6H, m, H-5, phenyl), 7.38 (1H, d, J=3.5 Hz, H-4'), 7.49 (1H, t, J=8.2 Hz, H-6), 7.80 (1H, dd, J=8.2, 1.5 Hz, H-7), 8.15 (1H, d, J=8.1, 1.5 Hz, H-4)

<合成例7: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾールの合成> 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾール (112 mg, 0.32 mmol) を開始物質として使用し、合成例6に記載の方法に従って処理し、70 mg の1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾールを収率65%で得た。

【0075】 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 252~253°C

MS (%), m/z: 336 (M⁺)

IR (KBr) V_{max} : 3450 cm⁻¹ (-OH), 1690 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 5.72 (2H, s, =NCH₂-), 7.21 (1H, d, J=3.5 Hz, H-3'), 7.23~7.33 (6H, m, H-5, phenyl), 7.39 (1H, d, J=3.5 Hz, H-4'), 7.79 (1H, dd, J=9.8, 1.8 Hz, H-7), 8.17 (1H, dd, J=8.5, 5.3 Hz, H-4)

<合成例8: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-6-メチルインダゾールの合成> 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-メチルインダゾール (111 mg, 0.32 mmol) を開始物質として使用し、合成例6に記載の方法に従って処理し、95 mg の1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-6-メチルインダゾールを収率89%で得た。

【0076】 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-6-メチルインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 201~202°C

MS (%), m/z: 332 (M⁺)

IR (KBr) V_{max} : 3450 cm⁻¹ (-OH), 1700 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 2.46 (3H, s, -CH₃), 5.70 (2H, s, =NCH₂-), 7.16 (1H, d, J=3.5 Hz, H-3'), 7.23~7.33 (6H, m, H-5, phenyl), 7.38 (1H, d, J=3.5 Hz, H-4'), 7.61 (1H, d, J=1.4 Hz, H-7), 8.00 (1H, d, J=8.2 Hz, H-4)

<合成例9: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾールの合成> 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾール (116 mg, 0.32 mmol) を開始物質として使用し、合成例6の方法に従って処理し、88.1 mg の1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾールを収率77.3%で得た。

【0077】 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 222~223°C

MS (%), m/z: 348 (M⁺)

IR (KBr) V_{max} : 3450 cm⁻¹ (-OH), 1710 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 3.84 (3H, s, -OCH₃), 5.70 (2H, s, =NCH₂-), 6.95 (1H, dd, J=8.3, 1.8 Hz, H-3'), 7.12 (1H, d, J=3.4 Hz, H-3'), 7.25~7.38 (7H, m, H-7, 4', phenyl), 7.98 (1H, d, J=8.3 Hz, H-4)

<合成例10: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾール (120 mg, 0.32 mmol) を開始物質として使用し、合成例6の方法に従って処理し、87.5 mg の1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾールを収率75.5%で得た。

【0078】 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 291~292°C

MS (%), m/z: 362 (M⁺)

IR (KBr) V_{max} : 3479 cm⁻¹ (-OH), 1720 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 5.62 (2H, s, =NCH₂-), 6.11 (2H, s, -OCH₂O-), 7.09 (1H, d, J=3.6, H-3'), 7.20~7.36 (7H, m, H-7, 4', phenyl), 7.43 (1H, s, H-

4)

<合成例11: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)インダゾールの合成>無水THF (20ml) 中で4時間、無水塩化カルシウム (8.8mg, 0.8mmol) を水酸化ホウ素ナトリウム (60mg, 1.6mmol) と共に撹拌することにより、水酸化ホウ素カルシウムをまず得た。次に88.0mgの1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)インダゾール (0.27mmol) を含む30mlのTHF溶液を、30±2℃の前記水酸化ホウ素カルシウムの溶液に滴下して加えた。その混合物を還流下で6時間加熱した後、冷却し、碎氷で急冷し、THFを除去するため減圧下で放置し、濾過して固体生産物を得た。次に、該固体をCH₂Cl₂で抽出し、抽出物を50mlに濃縮し、石油エーテルを加えたところ固体が沈殿した。その沈殿を回収し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル-ベンゼン) で精製し、70.0mgの1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)インダゾールを収率87%で得た。

【0079】1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)インダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 108~109°C

MS (%), m/z: 304 (M⁺)

IR (KBr) V_{max}: 3350 cm⁻¹ (-OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 4.51 (2H, d, J=5.5Hz, -CH₂O-), 5.31 (1H, t, J=5.5Hz, -OH), 5.70 (2H, s, =NCH₂-), 6.48 (1H, d, J=3.4Hz, H-4'), 6.97 (1H, d, J=3.4Hz, H-3'), 7.21~7.31 (6H, m, H-5, phenyl), 7.45 (1H, t, J=8.2Hz, H-6), 7.75 (1H, dd, J=8.2, 1.8Hz, H-7), 8.12 (1H, d, J=8.2, 1.0Hz, C4-H)

<合成例12: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾールの合成>1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾール (93mg, 0.27mmol) を開始物質として使用し、合成例11の方法に従って処理し、75.0mgの1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾールを収率88.0%で得た。

【0080】1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-6-フルオロインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 110~112°C

MS (%), m/z: 322 (M⁺)

IR (KBr) V_{max}: 3450 cm⁻¹ (-OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 4.

49 (2H, br, -CH₂O-), 5.45 (1H, br, -OH), 5.88 (1H, s, =NCH₂-), 6.48 (1H, d, J=3.2Hz, H-4'), 6.98 (1H, d, J=3.2Hz, H-3'), 7.10~7.18 (1H, m, H-7), 7.24~7.36 (5H, m, phenyl-H), 7.70 (1H, dd, J=10.0, 2.0Hz, C5-H), 8.15 (1H, dd, J=8.5, 5.1Hz, H-4)

<合成例13: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-6-メチルインダゾールの合成>1-ベンジル-3-(5'-メチルカルボキシ-2'-フリル)-6-メチルインダゾール (92mg, 0.27mmol) を開始物質として使用し、合成例11の方法に従って処理し、74.0mgの1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-6-メチルインダゾールを収率88%で得た。

【0081】1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-6-メチルインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 112~114°C

MS (%), m/z: 318 (M⁺)

IR (KBr) V_{max}: 3400 cm⁻¹ (-OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ: 2.44 (3H, s, -CH₃), 4.50 (2H, d, J=5.2Hz, -CH₂O-), 5.30 (1H, br, -OH), 5.64 (2H, s, =NCH₂-), 6.45 (1H, d, J=3.3Hz, H-4'), 6.07 (1H, d, J=3.3Hz, H-3'), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 1.0Hz, H-5), 7.19~7.36 (5H, m, phenyl-H), 7.57 (1H, d, J=1.0Hz, H-7), 7.98 (1H, dd, J=8.3, 1.0Hz, H-4)

<合成例14: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾールの合成>1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾール (96mg, 0.27mmol) を開始物質として使用し、合成例11の方法に従って処理し、80mgの1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾールを収率90%で得た。

【0082】1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-6-メトキシインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 109~110°C

MS (%), m/z: 334 (M⁺)

IR (KBr) V_{max}: 3300~3400 cm⁻¹ (-OH)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ: 1.90

(1H, br, -OH), 3.80 (3H, s, -CH₃), 4.74 (2H, d, J=4.9 Hz, -CH₂O-), 5.59 (2H, s, =NCH₂-), 6.47 (1H, d, J=3.2 Hz, H-4'), 6.59 (1H, d, J=2.0 Hz, H-7), 6.84 (1H, d, J=3.2, 1.0 Hz, H-3'), 6.88 (1H, dd, J=8.5, 1.5 Hz, H-5), 7.17~7.31 (5H, m, phenyl-H), 7.91 (1H, d, J=8.5 Hz, H-4)

<合成例15: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾールの合成> 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾール (101 mg, 0.27 mmol) を開始物質として使用し、合成例11の方法に従って処理し、84.5 mgの1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾールを収率90%で得た。

【0083】1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)-5,6-メチレンジオキシインダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 122~123°C

MS (%), m/z: 348 (M⁺)

IR (KBr) V_{max}: 3387 cm⁻¹ (-OH)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (1H, br, -OH), 4.71 (2H, s, -CH₂O-), 5.53 (2H, s, =NCH₂-), 5.99 (2H, s, -OCH₂O-), 6.43 (1H, d, J=3.3 Hz, H-4'), 6.61 (1H, s, H-7), 6.76 (1H, d, J=3.3 Hz, H-3'), 7.20~7.31 (6H, m, H-4, phenyl)

<合成例16: 1-ベンジル-3-(5'-メトキシメチル-2'-フリル)インダゾールの合成> CH₂Cl₂ (5 ml) 中に溶解した1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)インダゾール (0.2 g, 0.66 mmol) 溶液に、1.0 MのBCl₃/CH₂Cl₂溶液 (1.5 ml) を-10±2°Cで添加した。その混合物を同じ温度で4時間反応させた。次にメタノール (5 ml) を加え、さらに1時間攪拌し続けた後、氷水で急冷した。その混合物をCH₂Cl₂で抽出し、その有機抽出物を水で洗浄して中和し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を揮発させて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル-ベンゼン) で精製し、0.1 gの1-ベンジル-3-(5'-メトキシメチル-2'-フリル)インダゾールの液体を収率50%で得た。

【0084】1-ベンジル-3-(5'-メトキシメチル-2'-フリル)インダゾールの同定データは以下の通り。

MS (%), m/z: 318 (M⁺)

IR (KBr) V_{max}: 1610 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 3.45 (3H, s, -CH₂OCH₃), 4.56 (2H, s, -CH₂OCH₃), 5.29 (2H, s, =NCH₂-), 6.52 (1H, d, J=3.3 Hz, H-4'), 6.91 (1H, d, J=3.3 Hz, H-3'), 7.18~7.36 (8H, m, H-5, 6, 7, phenyl), 8.12 (1H, dd, J=8.1, 1.1 Hz, H-4)

<合成例17: 1-ベンジル-3-(5'-ジエチルアミノメチル-2'-フリル)インダゾールの合成> CH₂Cl₂ (50 ml) 中に溶解した1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)インダゾール (1.0 g, 3.3 mmol) に、1.0 MのBCl₃/CH₂Cl₂溶液 (20 ml) を-10±2°Cで滴下した。この混合物を同じ温度で40分反応させた。ジエチルアミン (30 ml) を加え、4時間環流しながら加熱し、氷水で急冷し、該混合物をCH₂Cl₂で抽出した。この有機抽出物を水で洗浄して中和し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、揮発させて残留物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル-ベンゼン) で精製し、0.16 gの1-ベンジル-3-(5'-ジエチルアミノメチル-2'-フリル)インダゾールを収率39.0%で得た。

【0085】1-ベンジル-3-(5'-ジエチルアミノメチル-2'-フリル)インダゾールの同定データは以下の通り。

MS (%), m/z: 359 (M⁺)

IR (KBr) V_{max}: 1350 cm⁻¹ (C-N)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ: 1.16 (6H, t, J=7.1 Hz, -N(CH₂CH₃)₂), 2.63 (4H, q, J=7.1 Hz, -N(CH₂CH₃)₂), 3.86 (2H, s, -CH₂N-), 5.64 (2H, s, =NCH₂-), 6.37 (1H, d, J=3.3 Hz, H-4'), 6.87 (1H, d, J=3.3 Hz, H-3'), 7.10~7.40 (8H, m, H-5, 6, 7, phenyl), 8.10 (1H, d, J=8.2 Hz, H-4)

<合成例18: 1-ベンジル-3-(4'-エトキシカルボニルフェニル)インダゾールの合成>

(a) 無水AlCl₃ (85 g, 0.64 mol) と乾燥トルエン (dried toluene) (90 ml) との混合物中に、10°C±2°Cで塩化ベンゾイル (50 ml, 0.43 mol) を滴下して加えた。該混合物を30±2°Cに温めて12時間攪拌し、次に100±5°Cに加熱し、さらに2時間攪拌し、その後冷却し氷水 (200 ml) を加えて反応を終わせた。その有機層を分離し、まず水で、続いて5%炭酸ナトリウムで、さらに再び水で中和するまで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を揮発させた。残留物

をn-ヘキサンで再結晶化し、62.1gの4-メチルベンゾフェノン(融点: 55~57°C)を収率73.5%で得た。

【0086】(b) まずCrO₃ (35g)、続いてH₂O (80ml)、さらに続いて濃硫酸 (25ml) をHOAc (130ml) と4-メチルベンゾフェノン (25g, 0.127mol) との混合物中に加えた。この混合物を100±5°Cで3時間加熱し、氷水 (500ml) を加えることで急冷し、未精製の4-ベンゾイル安息香酸の固体を得て、これを10% KOHに溶解して処理した。その溶液を希塩酸でpH2.0まで酸性にし、氷浴にさらし沈殿させた。その沈殿を回収し21.3gの4-ベンゾイル安息香酸を収率74.1%で得た。

【0087】(c) 4-ベンゾイル安息香酸 (20g, 88.4mmol)、トルエン (5ml)、p-トルエンスルホン酸 (1g) およびエタノール (20ml) の混合物を12時間還流し、冷却し、5%炭酸ナトリウムで洗浄し、水洗して中和した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、22gのエチル4-ベンゾイルベンゾエート (ethyl 4-benzoylbenzoate) を収率90.5%で得た。

【0088】(d) エチル4-ベンゾイルベンゾエート (13.7g, 54mmol)、ベンジルヒドラジン (8g, 65mmol)、エタノール (50ml)、およびHOAc (1ml) の混合物を12時間還流し、次に合成例1と同様の方法で処理し、未精製生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル-ベンゼン) で精製し、n-ヘキサンで再結晶化し4.8gの1-ベンジル-3-(4'-エトキシカルボニルフェニル) インダゾールを収率25.5%で得た。

【0089】1-ベンジル-3-(4'-エトキシカルボニルフェニル) インダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 95~96°C

IR (KBr) ν_{max} : 1710, 1620 cm⁻¹ (C=O)

MS (%), m/z: 356 (M⁺)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ : 1.35 (3H, t, J=8.0Hz, -CH₂CH₃), 4.35 (2H, q, J=8.0Hz, -CH₂CH₃), 5.78 (2H, s, =NCH₂-), 7.40~8.40 (13H, m, aromatic protons)

<合成例19: 1-ベンジル-3-(3'-エトキシカルボニルフェニル) インダゾールの合成> 3-メチルベンゾフェノンを、合成例18の(a)、(b)、(c) および(d)の製造方法で順番に処理し、3-ベンゾイル安息香酸 (収率72%)、エチル3-ベンゾイルベンゾエート (収率86.3%)、および1-ベンジル-3-(3'-エトキシカルボニルフェニル) インダゾール (収率25.5%) を得た。

【0090】1-ベンジル-3-(3'-エトキシカル

ボニルフェニル) インダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 85~86°C

MS (%), m/z: 356 (M⁺)

IR (KBr) ν_{max} : 1720, 1610 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ : 1.43 (3H, t, J=7.0Hz, -CH₂CH₃), 4.44 (2H, q, J=7.0Hz, -CH₂CH₃), 5.68 (2H, s, =NCH₂-), 7.20~8.20 (13H, m, aromatic protons)

<合成例20: 1-ベンジル-3-(4'-ヒドロキシカルボニルフェニル) インダゾールの合成> メタノール (10ml) に溶解した1-ベンジル-3-(4'-エトキシカルボニルフェニル) インダゾール (1g, 2.8mmol) に、水酸化ナトリウム溶液 (水20mlに0.56gを溶解したもの) を加えた。その混合物を6時間還流下で加熱し、メタノールを揮発させて除去した。その残留物を希塩酸で酸性化した。氷浴中で冷却した後、固体が沈殿し、それを回収して0.87gの1-ベンジル-3-(4'-ヒドロキシカルボニルフェニル) インダゾールを収率94.5%で得た。

【0091】1-ベンジル-3-(4'-ヒドロキシカルボニルフェニル) インダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 205~207°C

MS (%), m/z: 328 (M⁺)

IR (KBr) ν_{max} : 3500~3300 cm⁻¹ (OH), 1700 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ : 5.77 (2H, s, =NCH₂-), 7.20~8.20 (13H, m, aromatic protons), 13.0 (1H, br, -OH)

<合成例21: 1-ベンジル-3-(3'-ヒドロキシカルボニルフェニル) インダゾールの合成> 1-ベンジル-3-(3'-エトキシカルボニルフェニル) インダゾール (0.49g, 0.11mmol) を合成例20に記載の方法に従って処理し、0.83gの1-ベンジル-3-(3'-ヒドロキシカルボニルフェニル) インダゾールを収率90.2%で得た。

【0092】1-ベンジル-3-(3'-ヒドロキシカルボニルフェニル) インダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 190~192°C

MS (%), m/z: 328 (M⁺)

IR (KBr) ν_{max} : 3500~3300 cm⁻¹ (-OH), 1700 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) δ : 5.76 (2H, s, =NCH₂-), 7.20~8.20 (13H, m, aromatic protons)

<合成例22: 1-ベンジル-3-(4'-ヒドロキシメチルフェニル)インダゾールの合成> 1-ベンジル-3-(4'-エトキシカルボニルフェニル)インダゾール (0.4 g, 1.2 mmol) を合成例12に記載の方法に従って処理し、0.24 gの1-ベンジル-3-(4'-ヒドロキシメチルフェニル)インダゾールを収率67.2%で得た。

【0093】1-ベンジル-3-(4'-ヒドロキシメチルフェニル)インダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 110~112°C

MS (%), m/z: 314 (M⁺)

IR (KBr) V_{\max} : 3300~2500 cm⁻¹ (OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) d: 4.58 (2H, d, J=5.8 Hz, -CH₂O-), 5.31 (1H, t, J=5.2 Hz, -OH), 5.73 (2H, s, =NCH₂-), 7.20~8.20 (13H, m, aromatic protons)

<合成例23: 1-ベンジル-3-(3'-ヒドロキシメチルフェニル)インダゾールの合成> 1-ベンジル-3-(3'-エトキシカルボニルフェニル)インダゾール (0.4 g, 1.2 mmol) を合成例12に記載の方法に従って処理し、0.22 gの1-ベンジル-3-(3'-ヒドロキシメチルフェニル)インダゾールを収率64.1%で得た。

【0094】1-ベンジル-3-(3'-ヒドロキシメチルフェニル)インダゾールの同定データは以下の通り。

mp: 98~99°C

MS (%), m/z: 314 (M⁺)

IR (KBr) V_{\max} : 3300~2500 cm⁻¹ (OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) d: 4.78 (2H, s, -CH₂O-), 5.65 (2H, s, =NCH₂-), 7.20~8.20 (13H, m, aromatic protons)

<合成例24: 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)-チエノ-[3, 2-c]ピラゾールの合成>

(a) 5-メトキシカルボニル-2'-フリル-2'-チエニルケトンの合成

2'-チエニルカルボニル塩化物 (30.5 g, 0.21 mol), メチル-2-フロノン酸 (24 g, 0.19 mol) および無水塩化第二鉄 (0.42 g, 2.6 mmol) を、合成例1に記載の方法に従って反応させ、28.7 gの5-メトキシカルボニル-2'-フリル-2'-チエニルケトンを収率63.8%で得た。

【0095】5-メトキシカルボニル-2'-フリル-2'-チエニルケトンの同定データは以下の通り。

mp: 103~106°C

MS (%), m/z: 236 (M⁺)

IR (KBr) V_{\max} : 1720, 1620 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) d: 3.98 (3H, s, -CH₃), 7.22~7.31 (2H, m, H-3, 4), 7.41 (1H, d, J=3.5 Hz, H-4'), 7.76 (1H, d, J=3.5 Hz, H-3'), 8.36 (1H, d, J=4.5 Hz, H-5)

(b) 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)チエノ-[3, 2-c]ピラゾールの合成

5-メトキシカルボニル-2'-フリル-2'-チエニルケトン (5.7 g, 0.024 mol) を合成例1に記載の方法に従って処理し、1.2 gの1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)チエノ-[3, 2-c]ピラゾールを収率80.3%で得た。

【0096】1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)チエノ-[3, 2-c]ピラゾールの同定データは以下の通り。

mp: 142~143°C

MS (%), m/z: 338 (M⁺)

IR (KBr) V_{\max} : 1720 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) d: 3.85 (3H, s, -CH₃), 5.62 (2H, s, =NCH₂-), 6.92 (1H, d, J=3.5 Hz, H-3'), 7.24 (1H, d, J=4.8 Hz, H-6), 7.26~7.35 (5H, m, phenyl-H), 7.43 (1H, d, J=3.5 Hz, H-4'), 7.77 (1H, dd, J=4.8, 1.5 Hz, H-5)

<合成例25: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)チエノ-[3, 2-c]ピラゾールの合成> 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)チエノ-[3, 2-c]ピラゾール (108 mg, 0.32 mmol) を合成例6に記載の方法に従って処理し、83.3 mgの1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)チエノ-[3, 2-c]ピラゾールを収率80.3%で得た。

【0097】1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシカルボニル-2'-フリル)チエノ-[3, 2-c]ピラゾールの同定データは以下の通り。

mp: 221~224°C

MS (%), m/z: 324 (M⁺)

IR (KBr) V_{\max} : 3500 cm⁻¹ (-OH), 1720 cm⁻¹ (C=O)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz) d: 5.62 (2H, s, =NCH₂-), 6.90 (1H,

d, $J=3.5\text{ Hz}$, H-3'), 7.26 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$, H-6), 7.25~7.35 (6H, m, H-4', phenyl), 7.78 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$, C5-H)

<合成例26: 1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)チエノ[3, 2-c]ピラゾールの合成> 1-ベンジル-3-(5'-メトキシカルボニル-2'-フリル)チエノ[3, 2-c]ピラゾール (90mg, 0.27mol) を合成例11に記載の方法に従って処理し、63.4mgの1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)チエノ[3, 2-c]ピラゾールを収率69.3%で得た。

【0098】1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル-2'-フリル)チエノ[3, 2-c]ピラゾールの同定データは以下の通り。

mp: 103~104°C

MS (%), m/z: 310 (M^+)

IR (KBr) ν_{max} : 3360 cm^{-1} (-OH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) δ : 4.46 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$, -CH₂O-), 5.27 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$, -OH), 5.55 (2H, s, =NCH₂-), 6.43 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$, H-4'), 6.64 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$, H-3'), 7.20 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$, H-6), 7.27~7.35 (5H, m, phenyl-H), 7.72 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$, H-5)

<薬理試験: PAR誘導性の細胞活性を阻害する化合物のスクリーニング> 縮合環を形成したピラゾール化合物のin vitroでの阻害活性を、下記の方法によって予備測定した。

【0099】タイロッド溶液中の懸濁させた血小板を、Wu et al., Br. J. Pharm., 1995, 116, 1973~1978に説明されている方法に従って調製した。タイロッド溶液は、下記の組成物 (mM); NaCl (136.8), KCl (2.8), NaHCO₃ (11.9), MgCl₂ (1.1), NaH₂PO₄ (0.33), CaCl₂ (1.

0)、およびグルコース (11.2) を含む。血小板懸濁液中の血小板の数は、コールターカウンター (モデル ZM) により 4.5×10^8 個/ml に調製した。試験される各化合物は、一定量の血小板懸濁液に加えられ、これを37°Cで3分、攪拌条件下 (1200 rpm) でインキュベートした。血小板の凝集は、光透過凝集測定器で比濁法により測定された。血小板凝集の程度はトロンビンを追加した5分後に測定した。凝集度は、Teng et al., Biochem. Biophys. Acta., 1987, 294, 275~382に記載されている方法によって測定した。

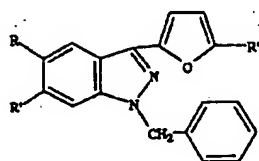
【0100】合成例1~26で合成された化合物を試験したところ、各化合物の阻害活性度合いは全て異なるものであった。例えば、1-ベンジル-3-(5'-ジエチルアミノメチル)フリル-インダゾールは、予想に反して1-ベンジル-3-(5'-ヒドロキシメチル)-フリル-インダゾールなどの他の化合物に比べて格段に高い活性を示した。さらに、1-ベンジル-3-(3'-エトキシカルボニル)-フェニル-インダゾールは、1-ベンジル-3-(4'-エトキシカルボニル)-フェニル-インダゾール等の数種類の化合物に比べて少なくとも10倍高い活性を示した。また意外なことに、これらの化合物はPARが関与する血小板活性化因子以外に対しては全く、又は、ほとんど影響を与えないものであった。

【0101】<薬理試験: 本発明のピラゾール化合物の血小板凝集に対する阻害効果> 上記合成例で得られた本発明の化合物と血小板とを、37°Cで1分間インキュベートし、次にPAR活性化因子であるトロンビン (0.1 ユニット/ml)、AA (100 μM)、コラーゲン (10 g/ml) もしくはPAF (2 ng/ml) をそれぞれ加えて血小板を凝集させた。または対照化合物としてアスピリンを用いた。その結果を表1に示す。表中、阻害率は血小板凝集を50%阻害する濃度 (IC_{50} , μM) として示されている。

【0102】

【表1】

表1 5位または6位が置換された1-ベンジル-3-(5' 位置換2'-フリル)インダゾール誘導体 (23~37, 39, 40) の、トロンビン、AA、コラーゲンまたはPAFによって誘導された血小板凝集に対する阻害効果

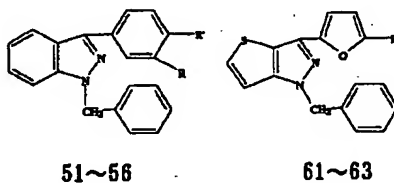


化合物	R	R'	R''	IC ₅₀ (μM)			
				トロンビン	AA	コラーゲン	PAF
23	-H	-H	-COOCH ₃	>270	81.1	161.5	>270
24	-H	-F	-COOCH ₃	>270	94.0	101.1	148.6
25	-H	-CH ₃	-COOCH ₃	>270	64.2	78.3	>270
26	-H	-OCH ₃	-COOCH ₃	>270	92.3	156.9	>270
27	-OCH ₂ O-		-COOCH ₃	259.8	136.2	168.4	253.5
28	-H	-H	-COOH	>270	83.7	75.5	>270
29	-H	-F	-COOH	>270	119.1	179.5	>270
30	-H	-CH ₃	-COOH	>270	150.3	182.5	>270
31	-H	-OCH ₃	-COOH	>270	150.0	139.7	>270
32	-OCH ₂ O-		-COOH	>270	148.1	150.3	>270
33	-H	-H	-CH ₂ OH	260.5	27.6	62.5	84.5
34	-H	-F	-CH ₂ OH	217.4	21.7	25.2	53.4
35	-H	-CH ₃	-CH ₂ OH	146.9	49.4	45.9	72.0
36	-H	-OCH ₃	-CH ₂ OH	168.3	49.7	46.7	89.2
37	-OCH ₂ O-		-CH ₂ OH	238.8	96.6	104.6	163.8
39	-H	-H	-CH ₂ OCH ₃	143.4	8.2	6.6	25.5
40	-H	-H	-CH ₂ NEt ₃	101.9	55.7	50.4	55.9
アスピリン				>270	20.0	>270	>270

【0103】

【表2】

表2 1-ベンジル-3-(3位または4位置換フェニル)インダゾール (51~56)、1-ベンジル-3-(5' 位置換フリル)チエノ[3,2-c]ピラゾール (61~63) の、トロンビン、AA、コラーゲンまたはPAFによって誘導された血小板凝集に対する阻害効果



化合物	R	R'	IC ₅₀ (μM)			
			トロンビン	AA	コラーゲン	PAF
51	-H	-COOCH ₂ CH ₃	29.7	184.8	212.4	164.0
52	-COOCH ₂ CH ₃	-H	>270	124.7	143.8	>270
53	-H	-COOH	>270	129.6	156.1	178.7
54	-COOH	-H	>270	155.5	148.2	235.4
55	-H	-CH ₂ OH	192.7	100.9	122.6	142.9
56	-CH ₂ OH	-H	>270	51.3	98.1	173.6
61	-COOCH ₃	--	>270	153.3	128.7	221.6
62	-COOH	--	>270	>270	>270	>270
63	-CH ₂ OH	--	>270	50.64	49.7	92.9
アスピリン			>270	20.0	>270	>270

【0104】上記表1および2の結果より、本発明の化合物は、PAR活性化因子のいずれかによるPARの活性化を抑制し、血小板凝集を効果的に阻害できることがわかった。

＜薬理試験：本発明のピラゾール化合物の、GYPGKF誘導性のヒト血小板凝集に対する阻害効果＞様々な濃度の合成例18の化合物(YD-3)または0.5% DMSO (対照)と、洗浄されたヒト血小板とを、37℃で3分間、ブレインキュベートした。次にPAR作動薬であるGYPGKF (500 μM)を加え凝集させた。結果を図2に示す。血小板凝集の阻害率(%)は、平均±標準誤差(n=4)によって示される。

【0105】図2より、YD-3が0.2 μMの濃度的时候、血小板凝集を100%阻害することができた。

【0106】上述の記載から、当業者は、本発明の主要な特徴を容易に認識し、本発明の要旨から外れることな

く様々な用途および状態に改良することができる。このようなその他の実施形態も本発明の請求項に記載の範囲である。

【0107】

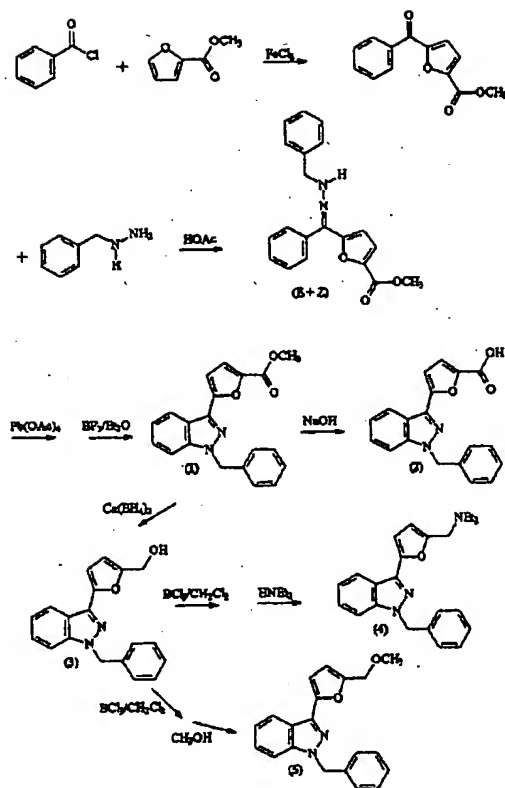
【発明の効果】本発明のアリール基と縮合環を形成および結合したピラゾール化合物からなる薬剤により、PAR誘導性の細胞活性を阻害することができる。また、本発明の化合物はPARに関与しない他の血小板活性化剤による凝集には全く又はほとんど影響を及ぼさない特異的な効果を有するものである。

【図面の簡単な説明】

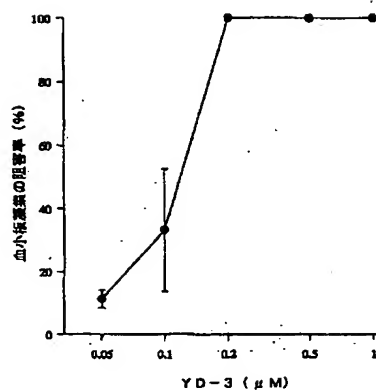
【図1】 本発明である1-ベンジル-3-フリル-インダゾール化合物の合成方法を示す図である。

【図2】 本発明のピラゾール化合物の、GYPGKF誘導性のヒト血小板凝集に対する阻害効果を示すグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

A 61 P 43/00

// C 07 D 231/56

405/04

491/056

495/04

識別記号

103

F I

A 61 P 43/00

C 07 D 231/56

405/04

491/056

495/04

テーマコード(参考)

B

103

(71)出願人 500297638

12F, 181, Sec. 3, Min-Chuan E. Road

(72)発明者 クオ, シェン-チュ

台湾, タイチュン 404, シェー シウ
ロード 91

(72)発明者 リー, ファン ユ

台湾, タイチュン, ターチャ, チュン シ
ャン ロード, セクション 1 1191

(72)発明者 テン, チェーミン

台湾, 106 タイペイ, シグーウェイ ロ
ード 100Fターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB05 CC17 EE02
HH02

4C063 AA01 BB01 CC75 DD22 EE01

4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13

FF04 JJ06 LL01

4C086 AA01 AA02 BC37 CB22 CB27

GA02 GA08 MA01 MA04 NA14

ZA36 ZA45 ZA54 ZC41